

LAW OFFICES OF
JACOBSON HOLMAN
PROFESSIONAL LIMITED LIABILITY COMPANY

400 SEVENTH STREET, N. W.
WASHINGTON, D.C. 20004
(202) 638-6666

HARVEY B. JACOBSON, JR.
JOHN CLARKE HOLMAN
SIMOR L. MOSKOWITZ
ALLEN S. MELSER
MICHAEL R. SLOBASKY
MARSHA G. GENTNER
JONATHAN L. SCHERER
IRWIN M. AISENBERG
GEORGE W. LEWIS
WILLIAM E. PLAYER
YOON S. HAM
PHILIP L. O'NEILL
LINDA J. SHAPIRO
LEESA N. WEISS
SUZIN C. BAILEY
MATTHEW J. CUCCIAS
DANIEL K. DORSEY
SUZANNAH K. SUNDBY

JACOBSON HOLMAN STERN

OF COUNSEL
MARVIN R. STERN
NATHANIEL A. HUMPHRIES

TELEFAX:
(202) 393-5350
(202) 393-5351
(202) 393-5352

E-MAIL: IP@JHIP.COM
INTERNET: WWW.JHIP.COM

*BAR OTHER THAN D.C.

December 26, 2001

Atty. Docket No.: P67385US0
CUSTOMER NUMBER: 00136

Box PATENT APPLICATION
Commissioner for Patents
Washington, D.C. 20231

Sir:

Transmitted herewith for filing is the patent application of

Volker NIER, Rosbach, GERMANY
Matthias KRAEMER, Friedrichsdorf, GERMANY

for A METHOD FOR DETERMINING CONCENTRATION; A DIALYSER. The application comprises a 25-page specification, including 29 claims (2 independent) and Abstract and 3 sheets of drawings.

Also accompanying this application for filing is:

Preliminary Amendment to Lessen Fees;

A certified copy of German Application No. 100 64 179.2, filed December 22, 2001, the priority of which is claimed under 35 U.S.C. §119.

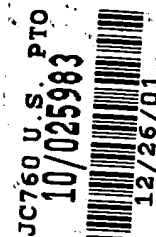
This application is being filed under 37 C.F.R. §1.53 (without Declaration or Filing Fee). The required Declaration and Filing Fee will be filed subsequently.

Respectfully submitted,

JACOBSON HOLMAN PLLC

By Harvey B. Jacobson, Jr. 22769
for Harvey B. Jacobson, Jr.
Reg. No. 20,851

cmf





JC760 U.S. PTO
10/025983
12/26/01

Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 100 64 179.2

Anmeldetag: 22. Dezember 2000

Anmelder/Inhaber: Fresenius Medical Care Deutschland GmbH,
Bad Homburg/DE

Bezeichnung: Verfahren zur Ermittlung der Ionenkonzentration

IPC: G 01 N 33/48

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der
ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 29. November 2001
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Dzierzon

22.12.00



7

22.12.2000

03143-00 He/nm

Fresenius Medical Care Deutschland GmbH
D-61352 Bad Homburg

Verfahren zur Ermittlung der Ionenkonzentration

Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Ermittlung der Ionenkonzentration des Blutes eines Patienten bei der citrat-antikoagulierten Hämodialyse und/oder Hämofiltration. Eine Überwachung der Ionenkonzentration des Blutes des Patienten während der Behandlung ist dadurch möglich, daß die Ionenkonzentration des Blutes aufgrund der Bestimmung der Ionenkonzentration im Dialysat ermittelt wird, wobei vor der Bestimmung der Ionenkonzentration im Dialysat die Komplexbildung des betreffenden Ions mit Citrat zum Zwecke der Konzentrationsermittlung unterbunden wird.

22.12.00

3

22.12.2000

03143-00 He/nm

Fresenius Medical Care Deutschland GmbH
D-61352 Bad Homburg

Verfahren zur Ermittlung der Ionenkonzentration

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Ermittlung der Ionenkonzentration des Blutes eines Patienten bei der citrat-antikoagulierten Hämodialyse und/oder Hämofiltration.

Bei den meisten Hämodialysepatienten ist heute eine Hemmung der Blutgerinnung erforderlich. Standard ist die Verwendung von unfraktioniertem Heparin, das mit einer Spritzenpumpe in den arteriellen Schenkel des extrakorporalen Schlauchsystems infundiert wird. Die Verwendung sowohl von unfraktioniertem Heparin wie auch von alternativen Antikoagulantien wie niedermolekularem Heparin oder Hirudin ist für einen Teil der Patienten sowie auch für andere extrakorporale Bluttherapien aus den folgenden Gründen problematisch:

Die Antikoagulation wirkt systemisch (d. h. nicht nur beim Membrankontakt im extrakorporalen Kreislauf, sondern im ganzen Körper), was zu einer für einige Patienten kritischen Blutungsgefährdung führt. Insbesondere im intensivmedizinischen Bereich sind 30 – 40 % der Patienten blutungsgefährdet.

Einige Patienten zeigen Unverträglichkeitsreaktionen, wie z. B. die heparininduzierte Thrombozytopenie, die eine Verwendung dieser Antikoagulantien ausschließen.

Adsorptive Therapien (z. B. Leberersatztherapie) können mit einer Verwendung z. B. von Heparin inkompatibel sein, wenn dieses die (zur Adsorption von Toxinen vorgesehenen) Bindungsstellen des Adsorbers absättigt.

Eine Alternative, die die aufgezählten Probleme vermeidet, ist die regionale Gerinnungshemmung (nur im extrakorporalen Kreislauf, vor allem während des Blut-Membran-Kontakts) durch Citrat. Bei diesem, in Fig. 1 dargestellten Verfahren wird die Konzentration an freiem Calcium (Ca) durch Zugabe von Trinatrium-Citrat an der Stelle gemäß Pos. 1 in Fig. 1 soweit herabgesetzt, daß die Gerinnungskaskade unterbrochen wird. Zwei Citrat-Moleküle bilden dabei jeweils mit drei Ca-Ionen einen Komplex. Zur Konzentrationsreduktion trägt auch die Verwendung von Ca-freiem Dialysat gemäß Pos. 2 in Fig. 1 und der dadurch bedingte Ca-Entzug bei. Um eine Depletion des Körpers an Ca und Mg (welches ebenfalls von Citrat gebunden wird) zu vermeiden, muß eine weitere Lösung (siehe Pos. 3 in Fig. 1), welche Ca- und Mg-Ionen in adaptierter Konzentration enthält, in den venösen Schenkel des extrakorporalen Kreislaufs oder in einen separaten venösen Zugang infundiert werden.

Klinische Studien [Morita Y, Johnson RW, Dorn RE, Hall DS, „Regional anticoagulation during hemodialysis using citrate“. The American Journal of the Medical Sciences (1961); Janssen MJMF et al., „Citrate compared to low molecular weight heparin anticoagulation in chronic hemodialysis patients“, Kindney Int (1996) 49:806-813; Mehta RL, McDonald BR, Aguilar MM, Ward DM, „Regional citrate anticoagulation for continuous arteriovenous hemodialysis in critically ill patients“. Kidney Int (1990) 38:976-981] weisen nach, daß die regionale Citrat-Antikoagulation sehr wirksam die Blutgerinnung im extrakorporalen Kreislauf verhindert. Gleichzeitig wird ein erhöhtes Blutungsrisiko für den Patienten vermieden. Die Citratdialyse gilt daher als interessante, wirkungsvolle Alternative

zur herkömmlichen Heparin-Antikoagulation für jenen Teil der Patientenpopulation, bei der – wie oben beschrieben – die Verwendung von Heparin nachteilig oder klar kontraindiziert ist.

Trotz dieser klaren therapeutischen Vorteile wird die Citrat-Antikoagulation bisher nur in geringem Umfang, und nicht als automatisiertes, standardisiertes Verfahren eingesetzt. Die Gründe dafür sind:

1. Der erhöhte Aufwand: Bei der herkömmlichen Dialyse wird Standard-Dialysierflüssigkeit sowie eine geringe Menge Heparin benötigt. Bei der Citratdialyse werden üblicherweise drei Lösungen benötigt: Die Ca- und Mg-freie, in Na- und Bicarbonatgehalt adaptierte Dialysierflüssigkeit, die Trinatriumcitratlösung, und die $\text{Ca}^{++}/\text{Mg}^{++}$ -Lösung.
2. Sicherheitsaspekte bei der Dosierung der $\text{Ca}^{++}/\text{Mg}^{++}$ -Lösung: Wird hier falsch dosiert, kann schnell eine lebensbedrohliche Situation entstehen (Tetanie, Herzrhythmusstörungen, Herzstillstand). Eine falsche Dosierung kann sich aufgrund technischer Probleme (z. B. Ausfall der Pumpe, Lecks etc.) oder aber durch falsche Ermittlung des Ca-Bedarfs ergeben.
3. Konsequenzen einer Zufuhr von Citrat bzw. den $\text{Ca}_3\text{-Cl}_2$ bzw. $\text{Mg}_3\text{-Cl}_2$ -Komplexen: Metabolische Alkalose, unphysiologische Ca-Konzentration.

Der Mehraufwand des Verfahrens kann durch geeignete technische Realisierung begrenzt werden; gewisse Mehrkosten sind bei Patienten mit Heparinunverträglichkeiten durchaus gerechtfertigt. Die Zufuhr von Citrat bzw. Citratkomplexen lässt sich durch effizienten Entzug über die Membran (Verwendung eines großflächigen Highflux-Filters, evtl. in Kombination mit postdilution-HDF) stark reduzieren. Eine geringe verbleibende Zufuhr ist wahrscheinlich tolerierbar; falls nicht, kann sie auch durch geeignete Modellierung des Dialyseprozesses und der Metabolisierung der Komplexe abgeschätzt und kompensiert werden.

6

Aus der WO 91/06326 ist ein citrat-antikoaguliertes Dialyseverfahren bekannt. Als Antikoagulant wird in der arteriellen Zufuhrleitung des extrakorporalen Blutkreislaufes Trinatriumcitrat zugegeben, wobei die zugegebene Menge an Trinatriumcitrat pro Zeiteinheit lediglich der Blutstromrate im extrakorporalen Kreislauf angepaßt wird. Bei einem Anstieg bzw. einer Verringerung der Blutstromrate wird die Zugaberate an Trinatriumcitrat ebenfalls erhöht bzw. erniedrigt. Die Calcium-Ionen-Konzentration des Patientenblutes wird hier nicht engmaschig überwacht, sondern in größeren Zeitabständen durch Blutproben ermittelt. Da eine engmaschige oder kontinuierliche Überwachung der Calcium-Konzentration im Blut des Patienten fehlt und die Menge des zugegebenen Citrates sich lediglich nach der Blutflußrate und nicht nach dem Calciumlevel des Patienten orientiert, kann bei diesem vorbekannten Verfahren nicht sicher ausgeschlossen werden, daß sich Calcium-Werte im Blut des Patienten ergeben, die unphysiologisch sind und entsprechend lebensbedrohliche Konsequenzen für den Patienten nach sich ziehen können.

Zwar sind ionensensitive Sensoren bekannt, mittels derer die Calcium- oder Magnesium-Ionenkonzentration im Blut eines Patienten auch in kleinen Zeitintervallen ermittelt werden können. Jedoch ist die Verwendung eines blutseitigen Sensors wegen möglicher Toxizität, aufgrund von Sterilitätsanforderungen sowie aus Kostengründen nachteilig und daher unerwünscht.

Es ist die Aufgabe der vorliegenden Erfindung ein Verfahren der citrat-antikoagulierten Hämodialyse und/oder Hämofiltration dahingehend weiterzubilden, daß die Ionenkonzentration des Blutes eines Patienten kostengünstig und ohne Sicherheitsrisiken für den Patienten während der Behandlung überwacht werden kann.

Diese Aufgabe wird ausgehend von einem gattungsgemäßen Verfahren nach dem Oberbegriff des Anspruchs 1 dadurch gelöst, daß die Ionenkonzentration des Blutes aufgrund der Bestimmung der Ionenkonzentration im Dialysat ermittelt wird,

wobei vor der Bestimmung der Ionenkonzentration im Dialysat die Komplexbildung des betreffenden Ions mit Citrat zum Zwecke der Konzentrationsermittlung unterbunden wird.

Der vorliegenden Erfindung liegt somit der Gedanke zugrunde, zum Zwecke der Konzentrationsermittlung die Bildung eines Ion-Citrat-Komplexes zu vermeiden oder aus einem derartigen Komplex das Ion abzutrennen, um hier die entsprechende Konzentrationsbestimmung vornehmen zu können. Aufgrund der Tatsache, daß die Bestimmung der Ionenkonzentration nicht im Blut des Patienten, sondern im Dialysat erfolgt, ergibt sich der erhebliche Vorteil, daß entsprechend Sensoren zur Messung der Blut-Ionenkonzentration und die daraus resultierenden oben genannten Nachteile vermieden werden können. Ein Eingriff in den extrakorporalen Blutkreislauf ist daher zur Konzentrationsbestimmung nicht erforderlich. Entsprechendes gilt für die hier nicht notwendige wiederholte Entnahme von Blutproben.

Gemäß einer bevorzugten Ausgestaltung der vorliegenden Erfindung wird die Komplexbildung dadurch unterbunden, daß die Citrat-Zugabe in den Blutkreislauf vorübergehend unterbrochen wird. Da die blutseitige Konzentration im Dialysator nicht der Konzentration im Patienten entspricht, da die Ionen, insbesondere Ca- und Mg-Ionen, durch die Komplexbildung mit Citrat gebunden werden, wird nach dieser Ausführungsform die Citrat-Infusion unterbrochen, um die tatsächliche Ionenkonzentration an Ca oder Mg auch im Dialysator zu erhalten. Die Unterbrechung der Citrat-Zugabe bzw. -Infusion kann in regelmäßigen Intervallen unterbrochen werden. Um eine zu hohe Ionen-Konzentration im Patientenblut zu vermeiden, wird in diesen Zeiträumen auch die Infusion der Ca- und Mg-Ionen enthaltenden Substitutionslösungen unterbrochen. Diese Überwachungsmethode ist diskontinuierlich, da die Citrat-Infusion nur für kurze Intervalle unterbrochen werden kann, um eine ausreichende Antikoagulation sicherzustellen. Dies genügt jedoch, um kritische Trends rechtzeitig zu erkennen. Bei Unter- oder Überdosierung oder Totalausfall der Ca/Mg-Ionen-Infusion dauert es nämlich einige Zeit, bis

kritische Konzentrationen im Körper erreicht werden. Diese Zeit liegt bei einigen zehn Minuten, und hängt vor allem vom Blutfluß ab.

In weiterer Ausgestaltung der vorliegenden Erfindung ist vorgesehen, daß die Komplexbildung dadurch unterbunden wird, daß aus dem im Dialysat befindlichen Ion-Citrat-Komplex das Ion durch Absenkung des pH-Wertes freigesetzt wird. Die Konzentration des auf diese Weise freigesetzten Ions wird anschließend ermittelt. Eine derartige Ausführungsform der vorliegenden Erfindung hat den Vorteil, daß eine Unterbrechung der Citrat-Infusion hier nicht erforderlich ist. Setzt man das betreffende Ion, vorzugsweise Ca^{++} und/oder Mg^{++} aus dem Ion-Citrat-Komplex frei, läßt sich das entsprechende Ion im Dialysat ohne weiteres bestimmen. Das Verfahren ist jedoch verhältnismäßig komplex, da eine zusätzliche Infusion erforderlich ist, um die Freisetzung zu bewirken. Hier muß dialysatseitig Säure zugefügt werden. Hinzu kommt, daß der Ion-Citrat-Komplex mit einem Molekulargewicht von 504 (bei Ca-Ionen) relativ groß ist, so daß eine Clearance deutlich geringer als für Elektrolyte ist. Die Messung bzw. Abschätzung der blutseitigen aus der dialysatseitigen Konzentration gestaltet sich dann entsprechend schwieriger. Bei der Einstellung eines geeigneten pH-Wertes ist darauf zu achten, daß das Ca- bzw. Mg-Ion möglichst vollständig freigesetzt wird, da eine nur teilweise Freisetzung zu geringe Blutkonzentrationswerte ergeben würde.

In weiterer Ausgestaltung der vorliegenden Erfindung ist vorgesehen, daß nach Unterbrechung der Citrat-Zugabe die Messung der Ionenkonzentration im Dialysat nach Ablauf einer Zeitspanne durchgeführt wird, die sich aus einer durch Totvolumina bedingten Totzeit sowie einer zur Erreichung eines quasistationären Zustandes benötigten Zeitdauer zusammensetzt. Das Totvolumen ergibt sich aus den Volumina der Schlauchverbindung zwischen dem Infusionort für Citrat und dem Ort der Meßstelle für die entsprechende Ionen-Konzentration. Üblicherweise sind Totzeiten im Bereich von etwa 10 bis 30 s zu erwarten. Danach steigt die dialysatseitige Konzentration an. Dieser Anstieg ist nicht abrupt, sondern es ist mit Zeitkonstanten mit etwa 1 bis 2 min zu rechnen, bis ein quasistationärer Zustand

erreicht wird. Darunter ist ein Zustand zu verstehen, ab dem Änderungen der Konzentrationen vernachlässigbar klein sind bzw. innerhalb einer vorgegebenen Toleranz liegen.

Gemäß einer bevorzugten Ausgestaltung der vorliegenden Erfindung ist vorgesehen, daß nach Unterbrechung der Citrat-Zugabe die Messung der Ionenkonzentration im Dialysat mehrfach wiederholt wird und der Meßwert bei Erreichen eines quasistationären Zustandes ermittelt wird. Man mißt somit zu mehreren Zeitpunkten die Konzentration im Dialysat, ermittelt auf diese Weise einen Konzentrationsverlauf und kann dann beurteilen, ob die Gleichgewichtskonzentration mit ausreichender Genauigkeit erreicht ist.

In weiterer Ausgestaltung der vorliegenden Erfindung ist vorgesehen, daß nach Unterbrechung der Citrat-Zugabe die Messung der Ionenkonzentration im Dialysat mehrfach wiederholt wird und der Meßwert durch Extrapolation der erhaltenen Ionenkonzentration im Dialysat ermittelt wird. Bei dieser Methode extrapoliert man somit den Gleichgewichtswert aus dem über ein ausreichendes Zeitintervall gemessenen Anstiegsverhalten der Konzentration im Dialysat. Diese Vorgehensweise weist den Vorteil auf, daß dadurch die Einstellung des Gleichgewichts nicht abgewartet werden muß. Jedoch ist hier eine Kenntnis des Zeitverhaltens des Konzentrationsanstiegs erforderlich.

Gemäß einer weiteren bevorzugten Ausgestaltung kann die Citrat-Konzentration für ein vorgegebenes Zeitintervall unterbrochen werden und der Meßwert wird durch Integration der Fläche der durch die Ionen-Konzentration im Dialysat als Funktion der Zeit definierten Antwortfunktion ermittelt. Die Citrat-Infusion kann beispielsweise für ein festes, relativ kurzes Zeitintervall, ca. 1 bis 2 min, unterbrochen werden. Durch Auswertung der Fläche unter pulsformigen Antwortfunktion der Konzentration im Dialysat kann dann auf die Gleichgewichtskonzentration geschlossen werden.

Die Maßnahme der zeitweiligen Unterbrechung der Citrat-Infusion unterbricht selbstverständlich auch die regionale Antikoagulation im Dialysator. Jedoch ist nicht damit zu rechnen, daß sich daraus eine erhebliche Beeinträchtigung der Antikoagulation ergibt. So ist z. B. bei der sogenannten heparinfreien Dialyse, die eigentlich eine völlig antikoagulationsfreie Dialyse mit zyklischer Spülung des extrakorporalen Kreislaufes ist, die Komplikationsrate durch Blutgerinnung relativ gering (unter 5 %). Es ist daher nicht zu erwarten, daß eine zeitweise Unterbrechung der Antikoagulation, die sich dann insgesamt auf ca. 10 bis 20 % der Dialysedauer summieren dürfte, zu klinischen Problemen führt.

Wird eine Komplexbildung dadurch unterbunden bzw. aufgebrochen, daß aus dem im Dialysat befindlichen Ion-Citrat-Komplex das Ion durch Absenkung des pH-Wertes freigesetzt wird, wird vorzugsweise ein pH-Wert von 2 bis 3 eingestellt, da sich hier eine entsprechend vollständige Dissoziation des Komplexes realisieren läßt.

Die Einstellung eines pH-Wertes im Dialysat erfolgt vorzugsweise mittels einer Infusion von Säure.

Besonders vorteilhaft ist es, wenn zum Zwecke der Annäherung der Ionenkonzentration des Dialysats an die Ionenkonzentration des Blutes der Dialysatfluß reduziert wird. Durch Reduktion des Dialysatflusses wird die dialysatseitige Ionenkonzentration der blutseitigen Ionenkonzentration angeglichen.

Es wurde theoretisch und experimentell gezeigt, daß bei einer Abnahme des Dialysatflusses bei gleichbleibendem Blutfluß die Konzentration kleinmolekularer Substanzen sich immer mehr der Blut-Plasmakonzentration annähert. Wählt man den Dialysatfluß ausreichend klein – abhängig vom Blutfluß, dem interessierenden Molekül und dem verwendeten Dialysator – ist die Dialysatkonzentration praktisch identisch zur Blutkonzentration; das Dialysat erreicht dann eine Sättigung. Im Falle von Ionen wird die Dialysatkonzentration in diesem Zustand des Fließgleichgewichts jedoch wegen des Donnan-Effekts um einige Prozent von der

Blut-Plasmakonzentration abweichen, was – bei Kenntnis oder Abschätzung des Plasmaproteingehalts – rechnerisch berücksichtigt werden kann.

In weiterer Ausgestaltung der vorliegenden Erfindung ist vorgesehen, daß die Ermittlung der Ionenkonzentration des Blutes ohne Reduzierung des Dialysatflusses durch Berechnung erfolgt. Eine derartige Vorgehensweise hat den Vorteil, daß der Dialysatfluß nicht erniedrigt werden muß und damit die Dialyseeffektivität in diesem Zeitintervall nicht reduziert wird.

Unter normalen Behandlungsbedingungen, bei denen der Dialysatfluß größer oder gleich dem Blutfluß ist, ergibt sich eine gegenüber der Blutkonzentration geringere Dialysatkonzentration. Bei Kenntnis der Dialysator-Transporteigenschaften für das betrachtete Molekül/Atom (k_0A), der Maschineneinstellungen (Blut- und Dialysatfluß) und des Hämatokrit läßt sich die Blut-Plasmakonzentration in guter Näherung aus der gemessenen dialysatseitigen Konzentration berechnen. Die blutseitige Konzentration berechnet sich bei Kenntnis der Clearance aus der einfachen Formel

$$C_{Bi} = (Q_D/K) * C_{Do}$$

Dabei ist C_{Bi} die blutseitige Eingangskonzentration, C_{Do} die gemessene dialysatseitige Ausgangskonzentration, Q_D der Dialysatfluß und K die Clearance. K ist für eine in vitro-Situation mit rein diffusivem Transfer gegeben durch:

Entsprechende komplexere Formalismen liegen auch für die in vivo Situation vor, ebenso für Hämodialyse mit Ultrafiltration, und für filtrative (HF) bzw. kombinierte filtrativ/diffusive (HDF) Verfahren. Dieser für jede beliebige Dialysesituation anwendbare mathematische Formalismus ist mit in vitro- und in vivo-Messungen validiert worden und steht in Form der Software „Clearance Calculation Tool CCT“ von FMC in einer leicht anwenderfreundlichen Form zur Verfügung.

Die Möglichkeit der Verringerung des Dialysatflusses ist zu bevorzugen, wenn eine genaue Messung erforderlich ist. Sie hat jedoch den Nachteil, daß für einige Minuten der Dialysatfluß erniedrigt werden muß und damit die Dialyseeffektivität in diesem Zeitintervall entsprechend reduziert ist. Sind für eine Überwachung der Calcium-Konzentration jedoch keine sehr genauen Messungen erforderlich, kann auch das Verfahren der Berechnung der Ionenkonzentration ohne Erniedrigung des Dialysatflusses angewandt werden, bei dem entsprechend keine Beeinflussung der Dialyse durch das Meßverfahren erfolgt, sieht man von der zeitweisen Unterbrechung der Antikoagulation ab.

Besonders vorteilhaft ist es, wenn die Erfassung der Ionenkonzentration im Dialysat mittels eines ionensensitiven Sensors in dem vom Dialysator abfließenden Dialysat erfolgt. Die Genauigkeit der Bestimmung der Ionenkonzentration des Blutes ist im wesentlichen durch das Sensorsystem gegeben. Da eine Fehlanzeige des Sensors in Kombination z. B. mit einer Fehldosierung ein hohes Gefahrenpotential für den Patienten darstellt, ist die Funktion des Sensors durch geeignete Prüfung oder andere Maßnahmen sicherzustellen. Eine wiederholte Funktionsprüfung des Sensors während der Dialyse kann erforderlich werden, wobei sich die Prüfintervalle an dem Zeitintervall orientieren, innerhalb dessen sich ein kritischer Zustand für den Patienten entwickeln kann (einige 10 min). Alternativ oder zusätzlich können redundante Sensorsysteme verwendet werden. Auch ist es möglich Sicherungssysteme vorzusehen, die ein charakteristisches Ausfallverhalten des Sensors sofort detektieren und zur Anzeige bringen.

In weiterer Ausgestaltung der vorliegenden Erfindung ist vorgesehen, daß die ermittelte Ionenkonzentration des Blutes eines Patienten als Regelgröße dient, deren Wert durch die Stellgrößen Citrat-Zugabe und/oder Zugabe eines ionenhaltigen Substitutionsmediums beeinflußt wird. Hier ist somit ein Regelkreis mit entsprechender Regeleinheit realisierbar, durch den ein gewünschter Wert der Ca-Ionen- und/oder Mg-Ionen-Konzentration im Patientenblut eingestellt werden kann. Auf diese Weise ist ein selbständig arbeitendes Überwachungssystem für die citrat-antikoagulierten Hämodialyse und/oder Hämofiltration realisierbar, durch das stets ein physiologischer Wert der Konzentration an Ca- und/oder Mg-Ionen im Blut des Patienten eingestellt werden kann. Als Stellgrößen können die Citrat-Zugabe bzw. die Zugabe des entsprechenden ionenhaltigen Substitutionsmediums dienen. Bei der Wahl der Citrat-Zugabe als Stellgröße ist jedoch zu beachten, daß diese bestimmte Grenzen nicht unterschreiten darf, um die Ionen-Konzentration im Bereich des Dialysators gering zu halten, was erforderlich ist, um die Koagulation wirksam zu vermeiden.

Eine besonders sichere Ausführung der folgenden Erfindung ergibt sich dadurch, daß ein Alarm ausgelöst wird, wenn die ermittelte Ionen-Konzentration im Blut des Patienten außerhalb eines zulässigen Bereiches liegt oder von einem zulässigen Wert abweicht. Ein Alarm kann ausgelöst werden, wenn eine Einzelmessung kritisch hohe oder niedrige Werte ergibt oder wenn ein kritischer Trend festgestellt wird. Zusätzlich oder alternativ zu einem Alarm können geeignete Gegenmaßnahmen eingeleitet werden, wie z. B. Bypass der Maschine, Anhalten der Infusionen, Änderung der Infusionsraten etc.

In weiterer Ausgestaltung der Erfindung ist vorgesehen, daß die Ionenkonzentration im blutseitigen Kompartiment des Dialysators ohne Unterbrechung der Citrat-Zufuhr bestimmt und mit einem zulässigen Grenzwert verglichen wird und in Abhängigkeit dieses Vergleiches die Citrat-Zufuhr verändert wird. Eine derartige Vorgehensweise ist sinnvoll, um zu prüfen, ob die Citrat-Zugabe ausreicht, um die Ca-Ionen-Konzentration soweit abzusenken, daß das Koagulationsrisiko auf das gewünschte Maß verringert wird. Diese ist selbstverständlich bei eingeschalteter Citrat-Zufuhr

zu bestimmen, da der Überschuß des freien Ca bei Citrat-Zufuhr bestimmt werden muß. Hier ist ein regelndes System möglich, das automatisch die Citrat-Infusionsrate entsprechend der gemessenen Ca-Ionen-Konzentration variiert. Auch die erforderliche Ca-/Mg-Ionen-Substitution kann dadurch bestimmt werden.

Wie oben ausgeführt handelt es sich bei den Ionen vorzugsweise um Calcium- und/oder Magnesium-Ionen, die beide von Citrat in entsprechenden Komplexen gebunden werden. Vorzugsweise wird das Verfahren unter Ermittlung der Ca-Ionen-Konzentration im Dialysat durchgeführt.

Weitere Einzelheiten und Vorteile der vorliegenden Erfindung werden anhand eines in der Zeichnung dargestellten Ausführungsbeispiels näher erläutert. Es zeigen:

- Fig. 1: eine schematische Darstellung eines Hämodialyseverfahrens mit Citrat-Antikoagulation mit verwendeten Lösungen und Position der Zuführung,
- Fig. 2: eine schematische Darstellung gemäß Fig. 1 mit zusätzlicher Darstellung eines Ca-Ionen-Sensors in der vom Dialysator abführenden Dialysatleitung,
- Fig. 3: eine Darstellung der Angleichung der dialysatseitigen Konzentration an die blutseitige Konzentration von Ca-Ionen bei Reduzierung des Dialysatflusses (in vitro-Experiment),
- Fig. 4: eine Darstellung der Simulation des zu erwartenden Konzentrationsverlaufs im Dialysat bei zeitweiliger Unterbrechung der Citrat-Infusion und
- Fig. 5: eine schematische Darstellung eines Hämodialyseverfahrens mit Citrat-Antikoagulation; Ermittlung der Ca-Ionen-Konzentration durch Dissoziation der Ca-Citrat-Komplexe im Dialysat.

Fig. 1 zeigt in schematischer Darstellung ein Hämodialyseverfahren mit Citrat-Antikoagulation. Durch die Zugabe von Trinatriumcitrat (siehe Pos. 1) in dem vom Patienten zum Dialysator führenden Teil des extrakorporalen Kreislaufs wird die Konzentration an freien Ca-Ionen soweit herabgesetzt, daß die Gerinnungskaskade unterbrochen wird. Es entsteht ein Tricalcium-Bicitratkomplex. Eine weitere Konzentrationsreduktion von Ca-Ionen im Blut wird dadurch herbeigeführt, daß Ca-freies Dialysat (siehe Pos. 2) verwendet wird, so daß sich ein entsprechend hoher Gradient der Ca-Ionen-Konzentration über die Membran ergibt. Um eine unzulässige Abreicherung von Calcium und auch Magnesium, welches ebenfalls von Citrat gebunden wird, im Körper des Patienten zu vermeiden, wird eine Substitutionslösung (siehe Pos. 3), die Ca- und Mg-Ionen in adaptierter der Konzentration enthält, in den venösen Schenkel des extrakorporalen Kreislaufs infundiert. Die entsprechende Substitutionslösung kann selbstverständlich auch in einen separaten venösen Zugang des Patienten infundiert werden.

Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens wird die Komplexbildung des Ca-Citrat-Komplexes beispielsweise dadurch unterbunden, daß die Zugabe von Citrat vorübergehend unterbrochen wird. Entsprechend steigt die Ca-Konzentration an und es kann mit dem in Fig. 2 ersichtlichen Ca-Sensor dialysatseitig die Ca-Ionen-Konzentration gemessen werden. Die Größen Q_D und Q_B kennzeichnen den Dialysat- bzw. Blutfluß. Eine Bestimmung der Ca-Ionen-Konzentration im Patientenblut ist dadurch möglich, daß der Dialysatfluß soweit reduziert wird, daß die dialysatseitige Ca-Ionen-Konzentration der blutseitigen Ca-Ionen-Konzentration angeglichen wird. Ohne Änderung des behandlungsüblichen Blut- und Dialysatflusses kann die blutseitige Konzentration aus der gemessenen dialysatseitigen Konzentration auch mittels der bekannten oben genannten Beziehungen zwischen der blutseitigen Eingangskonzentration der Ca-Ionen, der gemessenen dialysatseitigen Ausgangskonzentration der Ca-Ionen, dem Dialysatfluß sowie der Clearance bestimmt werden.

Fig. 3 zeigt die Angleichung der dialysatseitigen Ca-Ionen-Konzentration an die blutseitige Ca-Ionen-Konzentration bei Reduzierung des Dialysatflusses. Wählt

man den Dialysatfluß ausreichend klein – abhängig vom Blutfluß, dem betreffenden Molekül und dem verwendeten Dialysator - entspricht die Dialysatkonzentration praktisch der Blutkonzentration. Das Dialysat erreicht dann eine Sättigung. Auf diese Weise läßt sich aus der gemessenen Konzentration im Dialysat mit guter Genauigkeit die Konzentration im Blut bestimmen.

Fig. 4 zeigt die Antwortfunktion der Ca-Ionen-Konzentration im Dialysat bei sprunghafter Unterbrechung der Citrat-Infusion. Die dargestellte Rechteckfunktion gibt den Zeitverlauf der Citrat-Infusion wieder. Wie aus Fig. 4 ersichtlich, ist die Citrat-Infusion im Zeitintervall $t = 1$ bis $t = 4$ unterbrochen. Die andere dargestellte Kurve gibt den dialysatseitigen Konzentrationsverlauf an Ca-Ionen wieder. Die Ordinaten beider Figuren sowie die Abszisse haben beliebige Einheiten, da es hier auf Absolutwerte nicht ankommt. Nach dem Abschalten des Infusionsflusses ($t = 1$) wird zunächst am Ort des Sensors noch die niedrige Ca-Ionen-Konzentration bestehenbleiben. Grund ist, daß das Volumen der Schlauchverbindungen zwischen Infusionsort und dem Ort des Sensors als Totvolumen wirkt. Üblich sind Totzeiten im Bereich von etwa 10 bis 30 s. Wie aus Fig. 4 weiter ersichtlich, steigt anschließend die dialysatseitige Ca-Ionen-Konzentration an. Wegen der Vermischung von Blut und Dialysat jeweils mit hoher und niedriger Citrat-Konzentration vor allem im Dialysat wird der Anstieg nicht scharf sein, sondern die Konzentration wird sich an einen Gleichgewichtswert annähern. Der Anstieg ist in Fig. 4 vereinfachend als Exponentialfunktion dargestellt. Üblicherweise ist hiermit Zeitkonstanten von etwa 1 bis 2 min zu rechnen. Danach ist ein quasistationärer Zustand erreicht, so daß die hier ermittelte Konzentration mit guter Genauigkeit als Meßwert dienen kann. Nach Wiedereinschalten der Citrat-Infusion ($t = 4$) wird zunächst wieder die Totzeit wirksam. Anschließend sinkt die Ca-Ionen-Konzentration ab, um sich schließlich dem niedrigen Gleichgewichtswert bei laufender Citrat-Infusion anzunähern.

Fig. 5 zeigt eine Verfahrensvariante, bei der die Unterbrechung der Citrat-Infusion nicht erforderlich ist. Hier wird die Ca-Ionen-Konzentration dadurch bestimmt, daß aus dem Ca-Citrat-Komplex das Ca-Ion wieder freigesetzt wird. Dies geschieht

durch Zufuhr einer Säure (siehe Pos. 4). Hierdurch wird der pH-Wert vorzugsweise auf einem Bereich von 2 bis 3 reduziert, was zu einer Dissoziation des Komplexes führt und die Ca-Ionen entsprechend freisetzt. Vorteil dieser Verfahrensvariante ist es, daß eine Unterbrechung der Antikoagulation nicht erfolgt, da die Citrat-Zugabe nicht unterbrochen wird.

Die vorliegende Erfindung ermöglicht es, den eigentlichen physiologisch relevanten und kritischen Parameter der Ca-Ionen- bzw. Mg-Ionen-Konzentration des Patientenblutes während der gesamten Therapie zu überwachen, so daß zu jedem Zeitpunkt der Behandlung sichergestellt ist, daß ein die Patientengesundheit gefährdender Zustand ausgeschlossen ist. Voraussetzung ist selbstverständlich, daß die Ermittlung des Ca- bzw. Mg-Ionen-Wertes zuverlässig erfolgt. Hier kann durch eine redundante Sensorausführung oder durch Sensoren, die Selbsttests durchführen eine gute Zuverlässigkeit erreicht werden. Neben dem Einsatz von Sensoren sind selbstverständlich auch andere Methoden zur Ermittlung der Ionen-Konzentration einsetzbar.

Während vorbekannte Überwachungssysteme im allgemeinen nur einzelne technische Komponenten betreffen, wie z. B. die Überwachung einer Pumpe mit separaten oder integrierten Überwachungssystemen, z. B. Tropfenzählern, die die Überwachung einer Infusion gestatten, schließt die erfindungsgemäße Überwachung der Ionenkonzentration des Patienten als den eigentlichen physiologisch relevanten kritischen Parameter die gesamte Therapie ein und berücksichtigt damit jeden Teilaspekt des Verfahrens.

22.12.00

18

22.12.2000

03143-00 He/nm

Fresenius Medical Care Deutschland GmbH
D-61352 Bad Homburg

Verfahren zur Ermittlung der Ionenkonzentration

Patentansprüche

1. Verfahren zur Ermittlung der Ionenkonzentration des Blutes eines Patienten bei der citrat-antikoagulierten Hämodialyse und/oder Hämofiltration,

dadurch gekennzeichnet,

daß die Ionenkonzentration des Blutes aufgrund der Bestimmung der Ionenkonzentration im Dialysat ermittelt wird, wobei vor der Bestimmung der Ionenkonzentration im Dialysat die Komplexbildung des betreffenden Ions mit Citrat zum Zwecke der Konzentrationsermittlung unterbunden wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Komplexbildung dadurch unterbunden wird, daß die Citrat-Zugabe in den Blutkreislauf vorübergehend unterbrochen wird.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Komplexbildung dadurch unterbunden wird, daß aus dem im Dialysat befindlichen Ion-Citrat-Komplex das Ion durch Absenkung des pH-Wertes freigesetzt wird.
4. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß nach Unterbrechung der Citrat-Zugabe die Messung der Ionenkonzentration im Dialysat nach Ablauf einer Zeitspanne durchgeführt wird, die sich aus einer durch Totvolumina bedingten Totzeit sowie einer zur Erreichung eines quasistationären Zustandes benötigten Zeitdauer zusammensetzt.
5. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß nach Unterbrechung der Citrat-Zugabe die Messung der Ionenkonzentration im Dialysat mehrfach wiederholt wird und der Meßwert bei Erreichen eines quasistationären Zustandes ermittelt wird.
6. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß nach Unterbrechung der Citrat-Zugabe die Messung der Ionenkonzentration im Dialysat mehrfach wiederholt wird und der Meßwert durch Extrapolation der erhaltenen Ionenkonzentrationen im Dialysat ermittelt wird.
7. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß die Citrat-Konzentration für ein vorgegebenes Zeitintervall unterbrochen wird und der Meßwert durch Integration der Fläche der durch die Ionenkonzentration im Dialysat als Funktion der Zeit definierten Antwortfunktion ermittelt wird.
8. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß der pH-Wert auf den Bereich $\text{pH}=2-3$ eingestellt wird.
9. Verfahren nach Anspruch 3 oder 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Einstellung des pH-Wertes im Dialysat mittels einer Infusion von Säure erfolgt.

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß zum Zwecke der Annäherung der Ionenkonzentration des Dialysats an die Ionenkonzentration des Blutes der Dialysatfluß reduziert wird.
11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Ermittlung der Ionenkonzentration des Blutes ohne Reduzierung des Dialysatflusses durch Berechnung erfolgt.
12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Erfassung der Ionenkonzentration im Dialysat mittels eines ionensensitiven Sensors in dem vom Dialysator abfließenden Dialysat erfolgt.
13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß die ermittelte Ionenkonzentration des Blutes eines Patienten als Regelgröße dient, deren Wert durch die Stellgrößen Citrat-Zugabe und/oder Zugabe eines ionenhaltigen Substitutionsmediums beeinflusst wird.
14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 13, dadurch gekennzeichnet, daß ein Alarm ausgelöst wird, wenn die ermittelte Ionenkonzentration im Blut des Patienten außerhalb eines zulässigen Bereiches liegt oder von einem zulässigen Wert abweicht.
15. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Ionenkonzentration im blutseitigen Kompartiment des Dialysators ohne Unterbrechung der Citrat-Zufuhr bestimmt und mit einem zulässigen Grenzwert der Ionenkonzentration verglichen wird und in Abhängigkeit dieses Vergleichs die Citrat-Zufuhr verändert wird.
16. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei den Ionen um Calcium- und/oder Magnesium-Ionen handelt.

Fig. 1

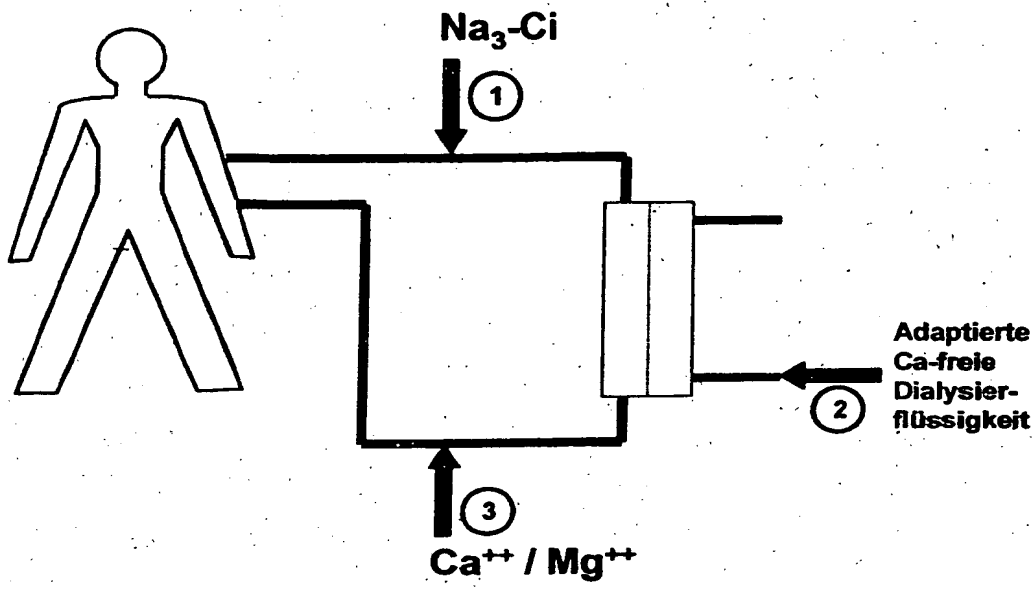
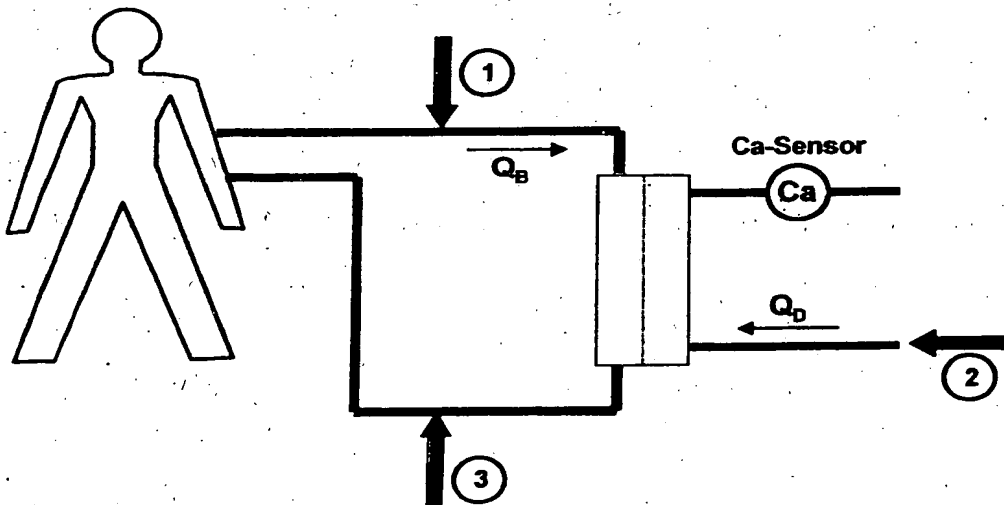


Fig. 2



22.12.00 213

3143-00

22

Fig. 3

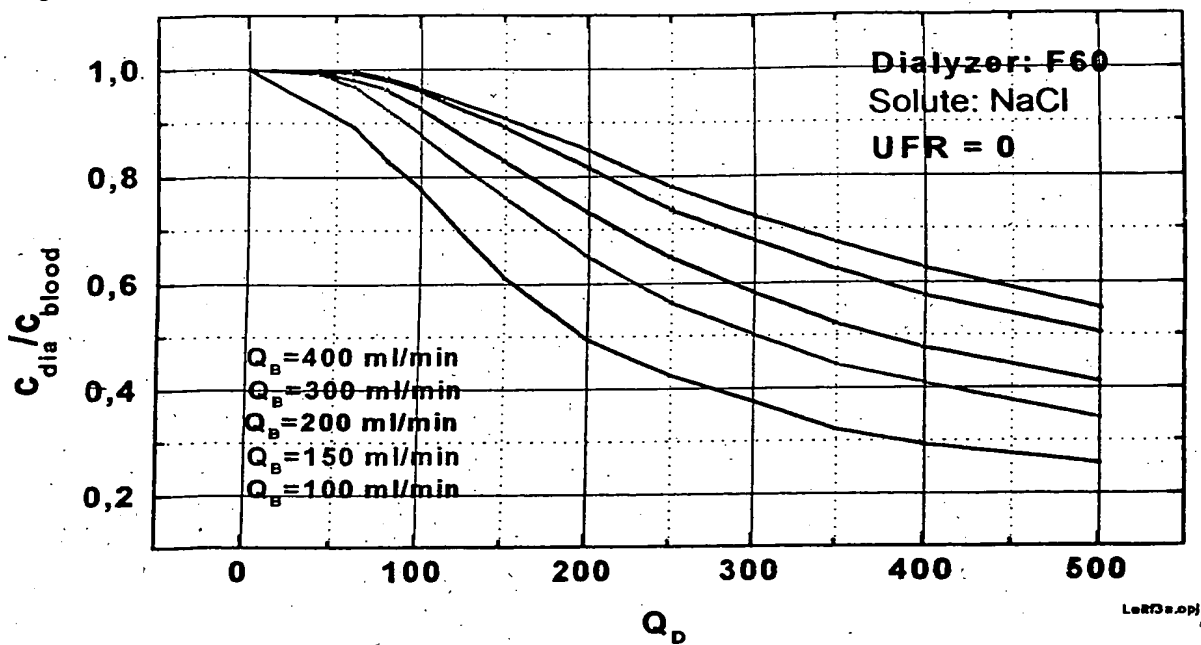


Fig. 4

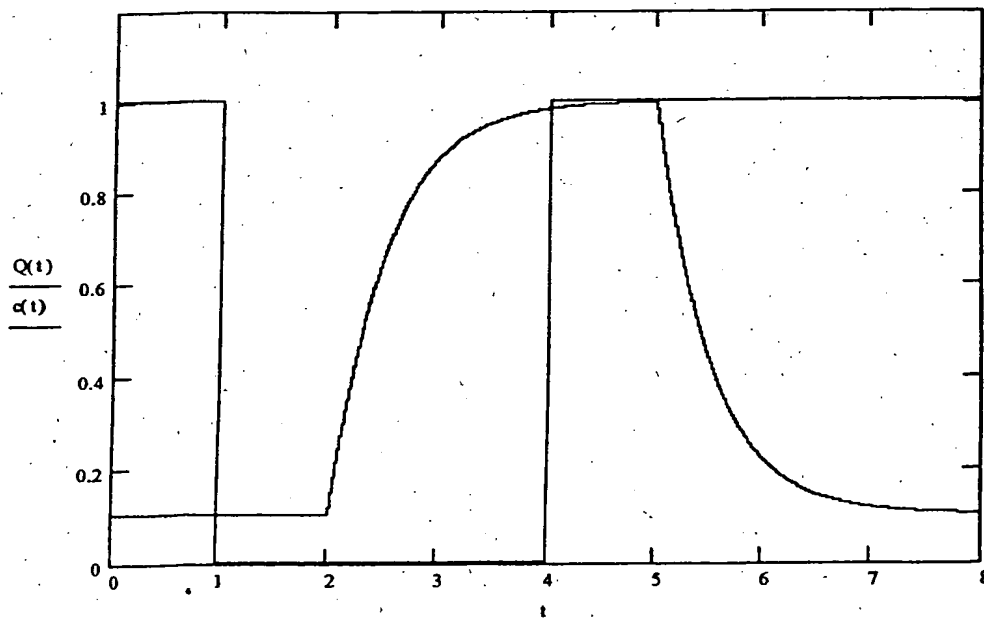


Fig. 5

